

FIG.

**6316217**

cons . aa	G G G V	A K	E
htGFBR-II	LDTLVGKGREAEVYKAALKQNTSEQFETVAVKIFPYDHYASWKDRKDIFSDINLKHENILQF LLEIKARGRGFCVWKAQLMN-----DFVAVKIKPLQDKQSWQSEREIFSTPGMKHENILQF		
mActR-IIIB	-----		
mActR-II	LLEVAKARGRGFCVWKAQLLN-----EYVAVKIFPIQDKQSWQNEYEVYSIPIGMKHENTILQF		
daf-1	LFGRVGSGRGNVSRGDYRG-----EAVAVKFNAIDEPAFHKEIEIFETRMLRHPNVLRY		
subdomains	I II III IV	VI-A	VII
htGFBR-II	LTAERKTEIGKQYWMLITAFHAKGNIQEYLTRHVISWEDLRNVGSSIARGLSSHLDHTP-C IAAEKRGSNILEVELWLITAFHDKGSLIDYLKGNIITWNELCHVAETMSRGISYLYHEDVPWCR		
mActR-IIIB	IGAEKRGTSVVDVLWLITAFHEKGSLISDFLKANVVSNELCHIAETMARGLAYLHEDIPGLK		
mActR-II	IGSDRVDTGFTTELWLVIEYHPSGSLIHDFLIENTVNIELTYNNLMRSTAASGLAFLHNQIGGSK		
daf-1		V	
subdomains			
cons . aa	DLK N	DFG	
htGFBR-II	-GRPKMPIVHRDLKSSNIVKNDLTCCDFGLSLLR-----GPYSSVDDLANSQVGTRARYMAE		
mActR-IIIB	GEGHKPSIAHRDFKSKNVLKSDLTAVLADFGGLAVRF---EPGKPPGD--THGQVGTRRYMAE		
mActR-II	-DGHKPAISHRDIKSKNVLKNNILTACIADEGLALKF---EAGKSAGD--THGQVGTRRYMAE		
daf-1	-ESNKPAMAHARDIKSKNIMYKNDLTCAIGDLGLSLSKPEDAASDIIAN--ENYKCGTVRYLA		
subdomains	VI-B	VIII	VII

## **FIG. 2A**

a.a            C    C    E    G    N    M    C  
5' GCGGATCCTGTTGTGAAGGNAATATGTG 3'  
BAMHI        C    C    G        C

## **FIG. 2B**

a.a            V    A    V    K    I    F  
5' GCGGATCCGTCGCAGTCAAAATTTC 3'  
BamHI        G    C    G    G    C  
              T    T    T        A

## **FIG. 2C**

a.a            R    D    I    K    S    K    N  
5' GCGGATCCGCGATATTAAAAGCAA 3'  
BAMHI        A    C    C        GTCT  
              G        A

## **FIG. 2D**

a.a            E    P    A    M    Y  
5' CGGAATTCTGGTGCCATATA  
EcoRI G    G        G  
              A    A

# FIG. 3A

M G A A K L A F A V F L I S C S S G A I L G R      ActR-II  
 M T A P W A A L A L L W G S L C A G S G R G E      ActR-IIIB  
 M G R G L L R G L W P L H I V L W T R I A S T I P P H V Q K S V N N D M I V T D N N G A V      T $\beta$ R-II  
 M E A A V A A P P R P R L L L V L A A A      T $\beta$ R-1/ALK-S  
 M T L G S P R K G L L M I L M A L V      ALK-1  
 M V D G V M I L P V L I M I A L P S P      ALK-2  
 M T Q L Y I Y I R L L G A Y L F I I S R V Q G Q N L D S M L H G T G M K S D S D Q K K S E      ALK-3  
 M A E S A G A S S F F P L V V L L L      ALK-4  
 M L L R S S G K L N V G T K K E      ALK-6

•      SET Q E C L F F N A N W E K D R T N Q T G V E P C Y G D K - - D K R R H - - C F A T W K N      ActR-II  
 A E T R E C I Y Y N A N N W E L R T N Q S G L E R C E G E Q - - D K R L H - - C Y A S W R N      ActR-IIIB  
 K F P Q L C K F C D V R F S T C D N Q K S C M S N C S I T S I C E K P Q E V C V A V W R K      T $\beta$ R-II  
 A A A A A A L L P G A T A L Q C F C H L - - C T K D - - N F T C V T D G L - - C F V S V T E      T $\beta$ R-1/ALK-S  
 T Q G D P V K P S R G P L V T C T C E S P H C - - K G P - - T C R G A - W - C T V V L V R      ALK-1  
 S M D E K P K V N P K L Y M C Y C S G - H C P D D A I N N T C I T N G H - C F S S L S I      ALK-2  
 N G V T L A P E D T L P F L K C Y C A C T S - - C L Q A - - N Y T C E T D G A - C M V S I F N      ALK-3  
 A G S G G S G P R G V Q A L L C A C T S - - C L Q A - - N Y T C E T D G A - C F T M I E E      ALK-4  
 D G E S T A P T P R P K I L R C K C H H - H C P E D S V N N T C S T D G Y - C F T M I E E      ALK-6

•      I S S G T I E L V K Q G C W L D D I N C Y D - - - - - R T D C V - - E K K D S P E V Y F      ActR-II  
 N D E N I T L - E T V C H D P K L P Y H D F I L E D A A S P K C I M K E K K P G E T F F      ActR-IIIB  
 T T - D K V I H N S M C - I A E I D - - - - - R Q E C V - - A T E E N P Q V Y F      T $\beta$ R-II  
 E E G R H P Q E H R G C - G N - - - - - L H R E - - L C R G R P T E F V - - N H Y      T $\beta$ R-1/ALK-S  
 N D G F H V Y - Q K G C - F Q - - - - - V Y E Q G K M T C K T P P S P G Q - - A V E      ALK-1  
 D D Q G E T T L A S G C - M K Y - - - - - E G S D F Q C K D S P K A Q L R R T I E      ALK-2  
 L D - G M E H H V R T C - I P K V E - - - - - L V P A G K P F Y C L S S E D - - - L R N T H      ALK-3  
 D D S G M P V V T S G C - L G L - - - - - E G S D F Q C R D T P I P H Q Q R R S I E      ALK-4  
 D D S G M P V V T S G C - L G L - - - - - E G S D F Q C R D T P I P H Q Q R R S I E      ALK-6

FIG. 3B

- C C E G N M C N E K F S Y F P E M E V T Q P T S N P V T P - K P P Y Y N I L L Y S S L V	ActR-II
- C C C E G N F C N E R F T H L P E P G G P E V T Y E P P P T - A P T L L T V L A Y S S L L	ActR-IIIB
- M C S S D E C N D N I F S E E Y N T S N P D L L V - - - - - I F Q V T G I S L L	TBR-II
- C C S S D E C N D N I F S E E Y N T S N P D L L V - - - - - I F Q V T G I S L L	TBR-1/ALK-S
- C C N Q - D H C N K - - - I E L P T T - A T Q P P S E Q P G T D G - Q L A L - - - I L G	ALK-1
- C C D S - H L C N H N V S L V L E A T Q P T K G K S F - - P G T Q N F H L E V - - G L I I L S	ALK-2
- C C Q G - D W C N R N I T A Q L P T L P P V V I G P F F D - - G S I R W L V L L I S M	ALK-3
- C C R T - N L C N Q - - - Y L Q P P T L P P V V I G P F F D - - G S I R W L V L L I S M	ALK-4
- C C T Y - D Y C N R - - - I D L R V P S G H L K E P E H P S M W G P V E - L V G I I A G	ALK-5
- C C T E R N E C N K - - - D L H P T L P P L K D R D F V D - - G P I H H K A L L I S V	ALK-6
PLMLIAGIVI CAFWVYRHHK MAY PPVLV - - - - - R W A G R R	ActR-II
PIGGLSLIVL LAFWM YRH RKP PYGH VD IHEVRQCQ - - - - - KLM EFS	ActR-IIIB
PLLGVATSVI TIF YCYRVN RQQ - KLS STWE TGKTR - - - - - KLM EFS	TBR-II
PVC - FVCI SISL MLYTCHHNRTVIHHRV PNEEDPSLD - - - - - RPFITSE	TBR-1/ALK-S
PVLALLAVALGVLG LWHVRLGRHSELGE S S L I - - LKA S	ALK-1
VVFAVCLLAVALRKFKRRNQER - - LNPRDDVEYGTIEGLITTT	ALK-2
VVFCI IAMTI FSCFCYKH YCKSISRRR YNR - - DLEQD - - EAIFI PV	ALK-3
AVVCFLLFLVINYHQRYH QRYH N R Q R L D M E D P S C E - - M C L - SK	ALK-4
PVFTYCSLLFLVLL - F CYFRY - KRQEARP R Y S I - G LEQ D - - ET Y I P P	ALK-5
DCCADSFKPLDPGPPPS - - PTLGL - - - - - KPLQI EVKAR GR	ActR-II
EHC A I I L E D D R S D I S S T C A N N I N H N T E L - - KPLQI EVKAR GR	ActR-IIIB
- - G T T L K D L I D S D C T T S G S G S G L P L L V Q R T I A R I I V ARQY AL V G K G R	TBR-II
- - EQGD T M L G D L I D S D C T T S G S C T S G S G S G L P F L V Q R T I A R Q I T L E C V G K G R	TBR-1/ALK-S
- - NVGD S T L A D L D H S C T D Q S Q S S G S G S G L P L L V Q R T I A K Q I Q M V R Q V G K G R	ALK-1
- - G E S L K D L I D Q Y D L S T S G S S G L P L F V Q R T I A R T I V L Q E I I G K G R	ALK-2
- - D K T L Q D L I D Q Y D L S T S G S S G L P L F V Q R T I A R T I V L Q E I I G K G R	ALK-3
- - G E S L R D L I E Q S Q S S G S G L P L F V Q R T I A K Q I Q M V K Q I G K G R	ALK-4
- - G E S L R D L I E Q S Q S S G S G L P L F V Q R T I A K Q I Q M V K Q I G K G R	ALK-5

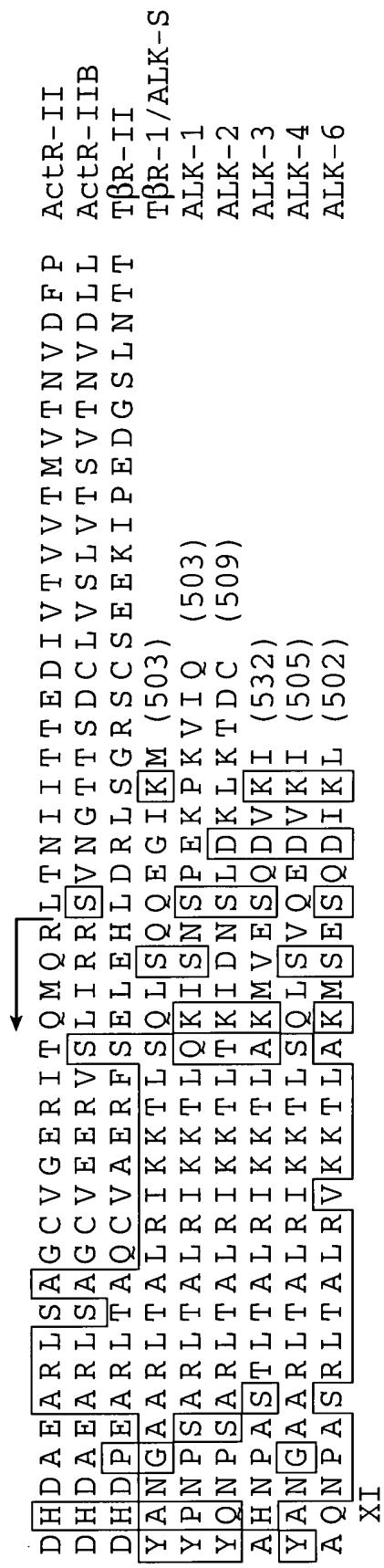
**FIG. 3C**

F G C V W K A Q L L H - - - - E Y V A V K I F P I Q D K Q S W Q N E Y E V Y S L P G M	ActR-II
F G C V W K A Q L M N - - - - D F V A V K I F P Y E E Y A S W K T E K D I F S D I N L	ActR-II B
F A E V Y K A K L K Q N T S E Q F E T V A V K I F P Y E E Y A S W K T E K D I F S D I N L	TBR-II
F G E V W R G K W R G E E - - - - V A V K I F S S R E E R S W F R E A E I Y Q T V M L	TBR-1/ALK-S
F G E V W R G K W R G E S - - - - V A V K I F S S R D E Q S W F R E T E I Y Q T V M L	ALK-1
F G E V W R G K W R G E N - - - - V A V K I F S S R D E K S W F R E T E I Y Q T V M L	ALK-2
F G E V W M G K W R G E K - - - - V A Y K V F F T T E E A S W F R E T E I Y Q T V M L	ALK-3
F G E V W M G K W R G E D - - - - V A V K I F S S R E E R S W F R E A E I Y Q T V M L	ALK-4
F G E V W M G K W R G E K - - - - V A V K V F F T T E E A S W F R E T E I Y Q T V M L	ALK-6
II	
K H E N I L Q F I G A E K R G T S V D V D L W L I T A F H E K G S L S D E L K A N V V S W	ActR-II
K H E N I L Q F I A E K R G S N L E V E L W L I T A F H E K G S L T D Y L K G N I I T W	ActR-II
K H E N I L Q F I T A E E R K T E L G K Q Y W L I T A F H E K G N L Q D Y L T R H V I S W	TBR-II
R H E N I L Q F I A A D N K D N G T W T Q L W L V S D Y H E H G S L E D Y L N R Y T V T V	TBR-1/ALK-S
R H D N I L G F I A S D M T S R N S S T Q L W L I T H Y H E H G S L Y D Y L Q R Q T L E P	ALK-1
R H E N I L G F I A S D M T S R H S S T Q L W L I T H Y H E H G S L Y D Y L Q R Q T L D T	ALK-2
R H E N I L G F I A A D I K G T G S W T Q L Y L I T D Y H E H G S L Y D Y L Q R Q T L D T	ALK-3
R H E N I L G F I A A D N K D N G T W T Q L W L Y S D Y H E H G S L E D Y L N R Y T V T I	ALK-4
R H E N I L G F I A A D I K G T G S W T Q L Y L I T D Y H E H G S L Y D Y L Q R Q T L D A	ALK-6
III	
N E L C H I A E T M A R G L A Y L H E D I P - G L K D G H K P A I S H R D I K S K N V E L L	ActR-II
N E L C H I V A E T M S R G L S Y L H E D V P W C R G E G H K P S I A H R D E K S K N V E L L	ActR-II
E D L R K L G S S L A R G I A H L H S D H T P C - - G R P K M P I V H R D L K S S N I L V	TBR-II
E G M I K L A L S S T A S G L A H L H M E I - - - V G T Q Q G K P A I A H R D L K S K N I L V	TBR-1/ALK-S
H L A L R L A V S A A C G L A H L H V E I - - - F G T Q Q G K P A I A H R D E K S R N V L V	ALK-1
V S C L R I V I L S I A S G L A H L H I E I - - - F G T Q Q G K P A I A H R D L K S K N I L V	ALK-2
R A L L K L A L Y S A A C G L C H L H T E I - - - Y G T Q Q G K P A I A H R D L K S K N I L I	ALK-3
E G M I K L A L S A A S G L A H L H M E I - - - V G T Q Q G K P G I A H R D L K S K M I L V	ALK-4
K S M L K L A Y S S V S G L C H L H T E I - - - F S T Q Q G K P A I A H R D L K S K M I L V	ALK-6
IV	
N E L C H I A E T M A R G L A Y L H E D I P - G L K D G H K P A I S H R D I K S K N V E L L	ActR-II
N E L C H I V A E T M S R G L S Y L H E D V P W C R G E G H K P S I A H R D E K S K N V E L L	ActR-II
E D L R K L G S S L A R G I A H L H S D H T P C - - G R P K M P I V H R D L K S S N I L V	TBR-II
E G M I K L A L S S T A S G L A H L H M E I - - - V G T Q Q G K P A I A H R D L K S K N I L V	TBR-1/ALK-S
H L A L R L A V S A A C G L A H L H V E I - - - F G T Q Q G K P A I A H R D E K S R N V L V	ALK-1
V S C L R I V I L S I A S G L A H L H I E I - - - F G T Q Q G K P A I A H R D L K S K N I L V	ALK-2
R A L L K L A L Y S A A C G L C H L H T E I - - - Y G T Q Q G K P A I A H R D L K S K M I L I	ALK-3
E G M I K L A L S A A S G L A H L H M E I - - - V G T Q Q G K P G I A H R D L K S K M I L V	ALK-4
K S M L K L A Y S S V S G L C H L H T E I - - - F S T Q Q G K P A I A H R D L K S K M I L V	ALK-6
V	
N E L C H I A E T M A R G L A Y L H E D I P - G L K D G H K P A I S H R D I K S K N V E L L	ActR-II
N E L C H I V A E T M S R G L S Y L H E D V P W C R G E G H K P S I A H R D E K S K N V E L L	ActR-II
E D L R K L G S S L A R G I A H L H S D H T P C - - G R P K M P I V H R D L K S S N I L V	TBR-II
E G M I K L A L S S T A S G L A H L H M E I - - - V G T Q Q G K P A I A H R D L K S K N I L V	TBR-1/ALK-S
H L A L R L A V S A A C G L A H L H V E I - - - F G T Q Q G K P A I A H R D E K S R N V L V	ALK-1
V S C L R I V I L S I A S G L A H L H I E I - - - F G T Q Q G K P A I A H R D L K S K N I L V	ALK-2
R A L L K L A L Y S A A C G L C H L H T E I - - - Y G T Q Q G K P A I A H R D L K S K M I L I	ALK-3
E G M I K L A L S A A S G L A H L H M E I - - - V G T Q Q G K P G I A H R D L K S K M I L V	ALK-4
K S M L K L A Y S S V S G L C H L H T E I - - - F S T Q Q G K P A I A H R D L K S K M I L V	ALK-6
VI	
N E L C H I A E T M A R G L A Y L H E D I P - G L K D G H K P A I S H R D I K S K N V E L L	ActR-II
N E L C H I V A E T M S R G L S Y L H E D V P W C R G E G H K P S I A H R D E K S K N V E L L	ActR-II
E D L R K L G S S L A R G I A H L H S D H T P C - - G R P K M P I V H R D L K S S N I L V	TBR-II
E G M I K L A L S S T A S G L A H L H M E I - - - V G T Q Q G K P A I A H R D L K S K N I L V	TBR-1/ALK-S
H L A L R L A V S A A C G L A H L H V E I - - - F G T Q Q G K P A I A H R D E K S R N V L V	ALK-1
V S C L R I V I L S I A S G L A H L H I E I - - - F G T Q Q G K P A I A H R D L K S K N I L V	ALK-2
R A L L K L A L Y S A A C G L C H L H T E I - - - Y G T Q Q G K P A I A H R D L K S K M I L I	ALK-3
E G M I K L A L S A A S G L A H L H M E I - - - V G T Q Q G K P G I A H R D L K S K M I L V	ALK-4
K S M L K L A Y S S V S G L C H L H T E I - - - F S T Q Q G K P A I A H R D L K S K M I L V	ALK-6
VII	

**FIG. 3D**

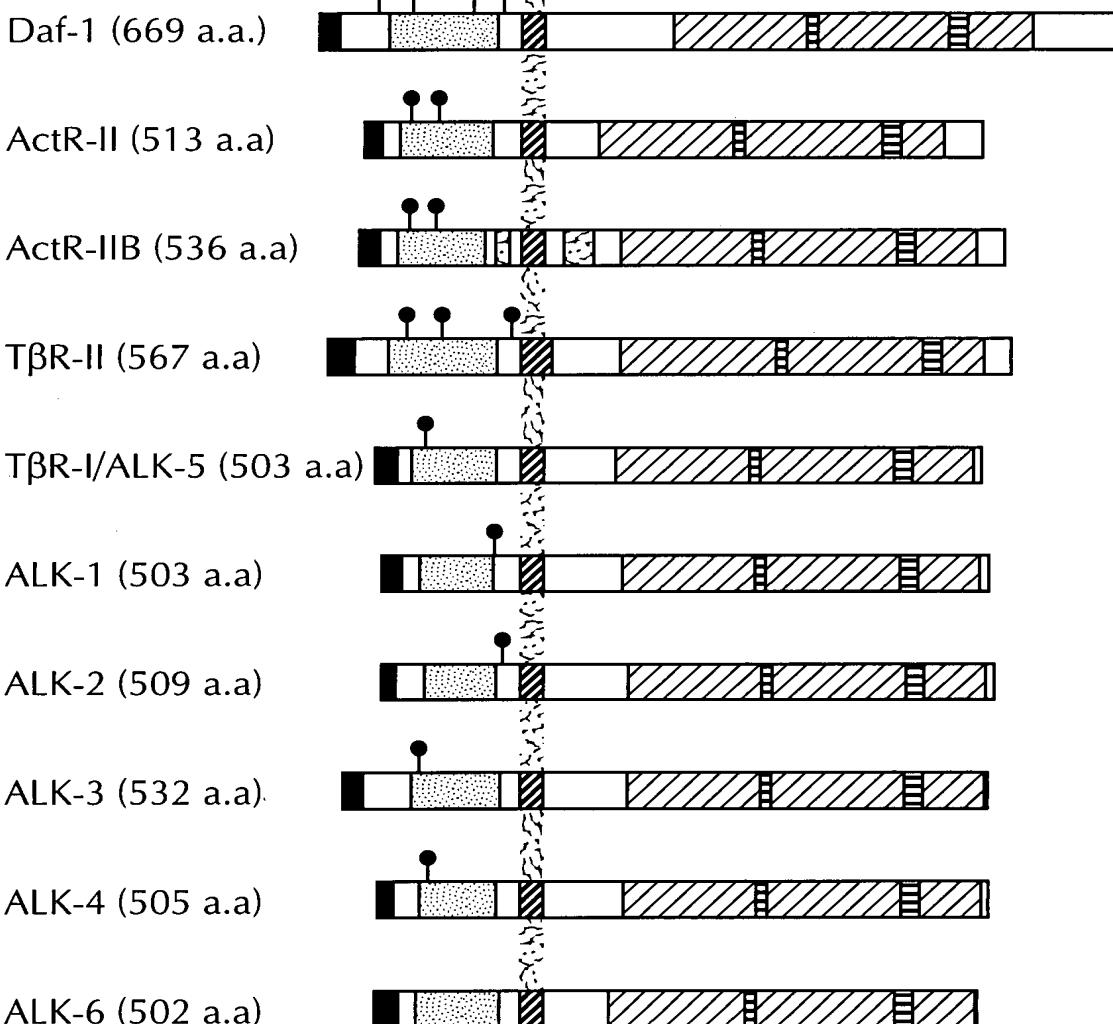
KNNLT	TACIAD	FGLALKFEAGKSSAGD	- - THGQVVGTRRYMAPEVLEGG	ActR-II
KSDLT	TAYIAD	FGGLAVRFEPGKPPGD	- - THGQVVGTRRYMAPEVLES	ActR-IIIB
KNDLT	CCLC	DFFGLSL	VVGTRRYMAPEVLD	TBR-II
KKNGT	CCIA	DLSVDD	DIAPNHRVGT	TBR-1/ALK-S
KSNLQ	CCIADL	GAVRHDSSATDTID	GNPRTVGVGT	ALK-1
KKNGQ	CCIA	GLAVMHSQGSDYLD	PRVGT	ALK-2
KKNGS	CCIADL	GLAVMHSQSTNQLD	PRVGT	ALK-3
KKNGM	CAIADL	GLAVKFNSDTNEVD	PRVGT	ALK-4
KKNGT	CCIA	GLAVKFDIAPNQ	PRVGT	ALK-5
VII				
AINFQR-	DAFLRIDM	YAMGLVLLWE	DGYMLPFEE	ActR-II
AINFQR-	DAFLRIDM	YAMGLVLLWE	DGYMLPFEE	ActR-IIIB
RMNLENAE	SFKRADTIDYAM	SMALVLF	DGYEPPFGS	TBR-II
SINMKHFE	ESYKWT	WEIARRTIV-	GGTHEDYQLPYD	TBR-1/ALK-S
QIRTDCF	FEESYKWT	WAFGLVLLWEIARRTIV-	NGIVEDYRPPFYD	ALK-1
TIQVDCFH	DSYKRV	WEVARRMVS-	NGIVEDYKPPFYD	ALK-2
SLNKNHFQ	PYIMADIYSF	WEIARRCIT-	GGIVEEYQLPYD	ALK-3
TINMKHFD	SEFKCADIYAL	GLVYWEIARRCS-	GGVHEEYQLPYD	ALK-4
SLNRNHFQ	SYIMADMYSFGL	TIWEIARRCVS-	GGIVEEYQLPYD	ALK-5
VIII				
AINFQR-	DAFLRIDM	YAMGLVLLWE	DGYMLPFEE	ActR-II
AINFQR-	DAFLRIDM	YAMGLVLLWE	DGYMLPFEE	ActR-IIIB
RMNLENAE	SFKRADTIDYAM	SMALVLF	DGYEPPFGS	TBR-II
SINMKHFE	ESYKWT	WEIARRTIV-	GGTHEDYQLPYD	TBR-1/ALK-S
QIRTDCF	FEESYKWT	WAFGLVLLWEIARRTIV-	NGIVEDYRPPFYD	ALK-1
TIQVDCFH	DSYKRV	WEVARRMVS-	NGIVEDYKPPFYD	ALK-2
SLNKNHFQ	PYIMADIYSF	WEIARRCIT-	GGIVEEYQLPYD	ALK-3
TINMKHFD	SEFKCADIYAL	GLVYWEIARRCS-	GGVHEEYQLPYD	ALK-4
SLNRNHFQ	SYIMADMYSFGL	TIWEIARRCVS-	GGIVEEYQLPYD	ALK-5
IX				
EIGQHPSL	EDM	QEVVVHKKR	LCETIEECW	ActR-II
EIGQHPSL	EDM	QEVVVHKKM	CTIEECW	ActR-IIIB
KVREHPCV	SESMKDNV	QVKLDRGRPEIP	TICKDHWLKHPGLAQ	TBR-II
UVPSDPS	VEEMRKV	CEQKLVRPNIPN	QVCEAHLRVMAKIMRE	ALK-1
UVPSDPS	SEDMK	IPNRLAADCPTLTS	QVCEAHLRVMAKIMRE	ALK-2
UVPSDPS	SEDMR	IPNRLAADCPTLTS	QVCEAHLRVMAKIMRE	ALK-3
MVPSSDPS	SYEDMRE	IPNRLAADCPTLTS	QVCEAHLRVMAKIMRE	ALK-4
MVPSSDPS	SYEDMRE	IPNRLAADCPTLTS	QVCEAHLRVMAKIMRE	ALK-5
LVPSSDPS	SYEDMRE	IPNRLAADCPTLTS	QVCEAHLRVMAKIMRE	ALK-6

**FIG. 3E**



PKESSL (513) ActR-II  
PKESSI (536) ACTR-IIIB  
K (567) T $\beta$ R-II

**FIG. 4**



█ signal sequence	▨ insert in the kinase domain
▨ cysteine-rich region	● potential N-glycosylation site
▨ transmembrane domain	▨ alternatively spliced region
▨ serine/threonine kinase domain	

5

Majority	ALK-1/CR	ALK-2/CR	ALK-3/CR	ALK-4/CR	ALK-5/CR	ActR-II/CR	TβR-III/CR	DAF-1/CR
I E I V E K G C	C Y D R T L	- - - G S P F	- C V K S P K S P G	- T V T E C	- C E G D L C			
R H P Q E H R G	C G N L H	- - - R E L	- C R G R P T E	- - F V N H Y C	- C D S H L C			
F H V Y Q K G C	F Q V Y	- - - E Q G K M T C	- [K] T P P S P G Q A V	- E C	- C Q G D W C			
G E T T L A S G	C M K Y E	- - - G S D F Q C K D S P K A Q L R R T I E C	- C R T N L C	- C Y T D Y C	- C N Q D H C			
M E H H V R T C	I P K V E L	- - - I V P A G K P F Y C L S S E D	- - - L R N T H C	- C V E K K D S P E	- V Y F C C	C C E G N M C		
K V I H N S M C	I A E I D L I	- - - I P R D R P F V C A P S S K T G S V T T Y C	- C V A T E E N P Q	- - V Y F C C	C C E G N F C			
I E I V K Q G C	W L D D I N C Y D R T D	- - - C W L D D F N C Y D R Q E	- - - C V A T E E N P Q	- - V Y F C C	C C E G N F C			
I E L V K K G C	N I T L E T V C	- - - C W L D D F N C Y D R Q E	- - - C V A T E E N P Q	- - V Y F C C	C C E G N F C			
P E I S H F G C	H D P K L P Y H D F I L E D A A S P K C I M K E	- - - C W L D D F N C Y D R Q E	- - - C V A T E E N P Q	- - V Y F C C	C C E G N F C			

## FIG. 6

	ALK-2	ALK-3	ALK-4	ALK-5	ActR-II	ActR-IIB	T $\beta$ R-II	daf-1
79	60	61	63	40	40	37	39	
	63	64	65	41	39	37	39	
		63	65	41	38	37	39	
			90	41	40	39	42	
				42	40	41	43	
					78	48	35	
						47	32	
							34	
								ALK-1
								ALK-2
								ALK-3
								ALK-4
								ALK-5
								ActR-II
								ActR-IIB
								T $\beta$ R-II

## FIG. 7

